

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть  
30 января 2009 г.  
Регистрационный № 153-1108

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. В.М. Дрозд, канд. мед. наук Т.А. Леонова,  
канд. биол. наук Т.А. Митюкова, мл. науч. сотр. М.Л. Лушик, науч. сотр.  
Т.Ю. Платонова, А.А. Тузова, С.С. Корытько, И. Бико, К. Райнерс

Минск 2009

Рост заболеваемости дифференцированным раком щитовидной железы (РЩЖ) после аварии на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь среди молодых взрослых показывает актуальность изучения механизмов развития и разработки методов адекватного лечения радиойодиндуцированной патологии щитовидной железы. Современные лечебные технологии гарантируют хороший прогноз при дифференцированном РЩЖ, в связи с чем особую важность приобретают вопросы качества жизни и реабилитации пациентов.

Важным аспектом организации наблюдения за данной группой пациентов является комплексный подход с участием специалистов различных профилей — онкологов, эндокринологов, специалистов по ядерной медицине, реабилитологов.

*Инструкция рекомендуется* для использования эндокринологами и онкологами в клиниках, эндокринологических и онкологических диспансерах, поликлиниках на всех этапах наблюдения за пациентами с дифференцированным раком щитовидной железы.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

Амбулаторная карта — особенности выявления заболевания, тип хирургического вмешательства, результаты морфологического исследования (pTNM), количество курсов радиойодтерапии (общее количество полученного радиофармпрепарата) и радиойоддиагностики, данные сканирования всего тела, мониторинг уровня опухолевого маркера (ТГ), показателей тиреоидного статуса (ТТГ, АТ-ТГ, Т4св, Т3св), а также содержания паратгормона и кальция в сыворотке крови.

Ультразвуковой аппарат с датчиком 7,5–12 МГц.

Лабораторное оборудование и реагенты для определения уровня гормонов и кальция в сыворотке крови.

Гамма-камера для сцинтиграфии всего тела.

Фармпрепараты — левотироксин, препараты кальция, витамина Д, рекомбинантный человеческий ТТГ (Тироген).

Радиойод для лечения и диагностики.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Динамическое наблюдение за пациентами с дифференцированным раком щитовидной железы после оперативного вмешательства (тотальная или субтотальная тиреоидэктомия) и комбинированной терапии (лечение радиоактивным I-131, гормоны — левотироксин (L-T4), препараты кальция и витамин D3) необходимо проводить постоянно и с использованием передовых технологий.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

### **Предоперационное обследование**

Пациенту проводят ультразвуковое исследование щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, затем пункционную биопсию узлов

ЩЖ и лимфоузлов. Определяют уровни ТТГ, свТ3, свТ4, ТГ и титр антител к ТГ, кальцитонина (маркер медуллярного рака ЩЖ).

### **Тотальная тиреоидэктомия**

При папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) минимальным объемом хирургического вмешательства является тотальная (или субтотальная) тиреоидэктомия с диссекцией центральной клетчатки шеи.

После тотальной тиреоидэктомии пациент должен быть проконсультирован оториноларингологом для своевременной диагностики повреждений возвратно-гортанного нерва.

На следующий день после операции необходимо определить уровень кальция в сыворотке крови и паратгормона. При гипокальциемии или появлении ее симптоматики следует начинать лечение препаратами кальция совместно с производными витамина Д3.

### **Аблативная терапия с применением радиоактивного I-131**

В послеоперационном периоде производится тиреоидная абляция радиойодом с максимальной стандартной активностью 3700 МБк (100 mCi). Радиойодтерапия является методом выбора при лечении отдаленных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы. Успешность терапии зависит от накопления радиойода в метастазах.

После проведения основных мероприятий по удалению ткани щитовидной железы начинается длительный период наблюдения за пациентами. При динамическом наблюдении необходимо уточнить группу риска каждого пациента.

Пациенты с дифференцированным раком щитовидной железы делятся на две группы:

- группа низкого риска «Low-risk»: опухоль без признаков прорастания капсулы и без метастазов (стадия pT1b, pT2, pN0, cN0 (TNM 6);

- группа высокого риска «High-risk»: стадия T1-4, N1, M1 (TNM 6). Низкодифференцированный морфологический гистотип, ограниченное хирургическое вмешательство, размер и распространение / прорастание опухоли — pT3, pT4, отдаленные метастазы — pN1, pM1.

### **Подготовка пациентов к абляционной терапии**

**Эндогенная стимуляция ТТГ** (стандартный метод) — отмена левотироксина на 4 недели. При этом больной находится в состоянии гипотиреоза.

**Экзогенная стимуляция ТТГ** (рекомендован Европейской тиреоидной ассоциацией и Американской тиреоидной ассоциацией) с использованием рекомбинантного человеческого ТТГ (рч ТТГ-Тироген). Метод позволяет проводить диагностическую сцинтиграфию, не прекращая приема левотироксина, без длительной подготовки и пребывания в состоянии гипотиреоза, что значительно улучшает качество жизни больного.

В настоящее время в Европе и США широко используется рекомбинантный человеческий ТТГ как для диагностических исследований, так и для абляционной терапии с I-131 пациентов «Low-risk» группы. Применение рчТТГ позволяет исключить состояние гипотиреоза, что значительно улучшает качество жизни больного и снижает риск прогрессирования опухоли. Использование рчТТГ возможно и при

радиойодтерапии у отдельных больных группы «High-risk» (распространенные обширные метастазы в костях, позвоночнике).

### **Оценка результатов аблативной радиойодтерапии**

Через 4–6 месяцев после аблативной радиойодтерапии проводится диагностическая сцинтиграфия всего тела с I-131 и определение ТГ (опухолевого маркера) на фоне экзо- или эндогенной стимуляции ТТГ. Накопление радиофармпрепарата в зоне остаточной ткани ЩЖ зависит от качества хирургического лечения и стадии TNM. Вероятность обнаружения остаточной ткани ЩЖ повышается при содержании ТГ >2 нг/мл. У пациентов группы «High-risk» не исключена возможность метастатического накопления I-131.

Пациенты группы «Low-risk»: стадия pT1b, pT1m, pT2, pN0, cN0 (TNM 6)

У пациентов этой группы после тотальной тиреоидэктомии возможен как стандартный метод подготовки к аблативной радиойодтерапии (эндогенная стимуляция ТТГ), так и аблативная радиойодтерапия с использованием экзогенной стимуляции ТТГ и посттерапевтической сцинтиграфии всего тела через 2–3 недели после операции.

Через 6–8 недель после аблативной радиойодтерапии проводится комплексный амбулаторный контроль, включающий физикальное обследование, УЗИ шеи, определение уровня ТТГ, свТ3, свТ4, ТГ, титры антител к ТГ и коррекцию дозы L-T4.

Через 4–6 месяцев после аблативной терапии проводится диагностическая сцинтиграфия всего тела с I-131, применяется рекомбинантный человеческий ТТГ (рч ТТГ — Тироген) и при этом пациент не прекращает прием L-T4.

При отсутствии очагов патологического накопления I-131, достаточной стимуляции ТТГ и содержании ТГ в сыворотке крови <2 нг/мл рекомендуется последующее амбулаторное обследование через 6–12 месяцев.

При отсутствии очагов патологического накопления I-131, достаточной стимуляции ТТГ, но при уровне ТГ в сыворотке крови >2 нг/мл рекомендуется отмена L-T4 на 4–5 недель и проведение диагностической сцинтиграфии или повторной радиойодтерапии в состоянии гипотиреоза.

Пациенты группы «High-risk»: стадия pT3, pT4, N1, M1 (TNM 6)

У пациентов этой группы после тотальной тиреоидэктомии, как правило, применяется стандартный метод подготовки к аблативной радиойодтерапии (эндогенная стимуляция ТТГ), проведение радиойодтерапии, посттерапевтической сцинтиграфии всего тела и назначение супрессивной терапии L-T4.

Через 6–8 недель после аблативной радиойодтерапии проводится комплексный амбулаторный контроль, включающий физикальное обследование, УЗИ шеи, при необходимости КТ-исследование шеи и грудной клетки, определение уровня ТТГ, свТ3, свТ4, ТГ, титра антител к ТГ и коррекцию дозы левотироксина.

Через 4–6 месяцев после аблативной терапии проводится диагностическая сцинтиграфия всего тела с I-131: применяется

рекомбинантный человеческий ТТГ (Тироген) или отменяются тиреоидные гормоны с развитием гипотиреоза в течение 4 недель. Право выбора остается за лечащим врачом с учетом результатов посттерапевтической сцинтиграфии аблативной радиойодтерапии.

При отсутствии очагов патологического накопления I-131, достаточной стимуляции ТТГ и содержании ТГ в сыворотке крови  $< 2$  нг/мл рекомендуется в последующем регулярный амбулаторный контроль, повторное определение уровня ТГ в сыворотке крови при стимуляции ТТГ с применением Тирогена через 1, 3 и 5 лет.

При отсутствии очагов патологического накопления I-131, достаточной стимуляции ТТГ, но при уровне ТГ в сыворотке крови  $> 2$  нг/мл рекомендуется отмена L-T4 на 4–5 недель и проведение повторной радиойодтерапии в состоянии гипотиреоза.

### **Супрессивная терапия левотироксином после тотальной тиреоидэктомии и аблативной радиойодтерапии**

Цель супрессивной терапии: коррекция гипотиреоидного состояния и подавление ТТГ-зависимого роста резидуальных раковых клеток путем снижения уровня ТТГ  $\leq 0,3$  мМЕ/л, что особенно важно для пациентов группы «High-risk».

L-T4 является препаратом выбора. Использование трийодтиронина неприемлемо для долговременного лечения больных РЦЖ и может использоваться только в короткий период в схеме подготовки больных для сцинтиграфии всего тела.

Первоначальная доза L-T4 после оперативного лечения составляет 2,8–3,0 мкг/кг массы тела. Обычно такая доза достаточна для снижения уровня ТТГ в сыворотке крови до значений  $\leq 0,3$  мМЕ/л.

При необходимости коррекция дозы L-T4 проводится через 6–8 недель от начала приема препарата на основании результатов гормонального исследования.

При супрессивной терапии L-T4 пациент должен находиться в клинически эутиреоидном состоянии, уровень ТТГ не должен превышать нижнюю границу нормы (0,1–0,3 мМЕ/л), а свободного трийодтиронина (свТ3) — верхний предел нормы; свТ4 может превышать норму на 30%.

У пожилых пациентов или лиц с кардиальной патологией даже при наличии признаков персистенции заболевания необходимо избегать супрессии ТТГ  $\leq 0,1$  мМЕ/л. У таких пациентов уровень ТТГ должен быть около 0,3 мМЕ/л.

У больных с высоким риском опухолевого роста или рецидива (группа «High-risk») и при проявлении персистенции заболевания (определяемый ТГ) целесообразен риск-ориентированный подход, т. е. снижение уровня ТТГ  $< 0,1$  мМЕ/л.

В случае документально подтвержденной стабильной ремиссии у пациентов группы «Low-risk» необязательно добиваться супрессии ТТГ. При этом оптимальный уровень ТТГ может находиться в зоне нижнего диапазона нормальных значений (ТТГ 0,2–1,0 мМЕ/л).

**Пациенты «Low-risk» группы с гемитиреоидэктомией** должны регулярно проходить обследование. Стандартная программа включает:

физикальное обследование, УЗИ шеи, определение уровня ТТГ, свТ3, свТ4, ТГ и титра антител к ТГ на фоне терапии левотироксином. При отсутствии проявлений персистенции заболевания уровень ТТГ может находиться в пределах диапазона нормальных значений (ТТГ 0,3–1.0 мМЕ/л).

**В случае наступления беременности** доза левотироксина требует более тщательного контроля. Рекомендуется дополнительный прием 100–150 мкг стабильного йода во время беременности и в период лактации. Первое определение гормонов рекомендуется за 1–2 месяца перед планированием беременности; второе, обязательное — до 12-й недели беременности; третье — после 12-й недели (с учетом начала функционирования щитовидной железы плода). Далее необходимо определять гормоны один раз в триместр, при изменении дозы L-T4 — контроль через 6–8 недель. Оптимально поддержание уровня ТТГ на нижней границе нормативных значений.

**Возможные трудности при достижении супрессии ТТГ и меры их преодоления:**

Опыт авторов показывает, что при супрессивной терапии L-T4 примерно у 5–10% пациентов не удается снизить уровень ТТГ до необходимых значений. В таких случаях рекомендовано:

1. При обследовании пациента использовать анкету-опросник для выяснения влияния других медикаментов, особенностей питания и образа жизни, затрудняющих всасывание и реализацию биологического действия L-T4.

2. Уточнить правильность применения L-T4, подчеркнуть важность приема натощак за 30–40 мин до еды. Левотироксин следует запивать водой и не принимать совместно с препаратами кальция, так как они являются наиболее частой причиной нарушения всасывания L-T4.

3. Уточнить срок годности препарата, фирму-производитель. У ряда пациентов следует исключить сниженное всасывание L-T4 при использовании таблетированных форм на основе лактозы и перейти на безлактозные препараты. Необходим индивидуальный подход при выборе коммерческих форм препаратов L-T4 и апробация препаратов разных фирм.

4. Оценить состояние ЖКТ (анамнез, осмотр), назначить общий анализ крови, определить биохимические показатели (АЛТ, АСТ, билирубин, липидный спектр и др.), провести ультразвуковое исследование внутренних органов (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы). По показаниям выполнить фиброгастроуденоскопию.

5. При выявлении заболеваний ЖКТ назначить консультацию гастроэнтеролога. Провести курс реабилитационной терапии.

6. При жировом гепатозе, повышении уровня печеночных ферментов необходимо назначить гепатопротекторы, например, «Эссенциале форте» («Карсил», по 2 капсулы 3 раза в день в течение месяца) без изменения дозы левотироксина, что способствует улучшению гормонального статуса.

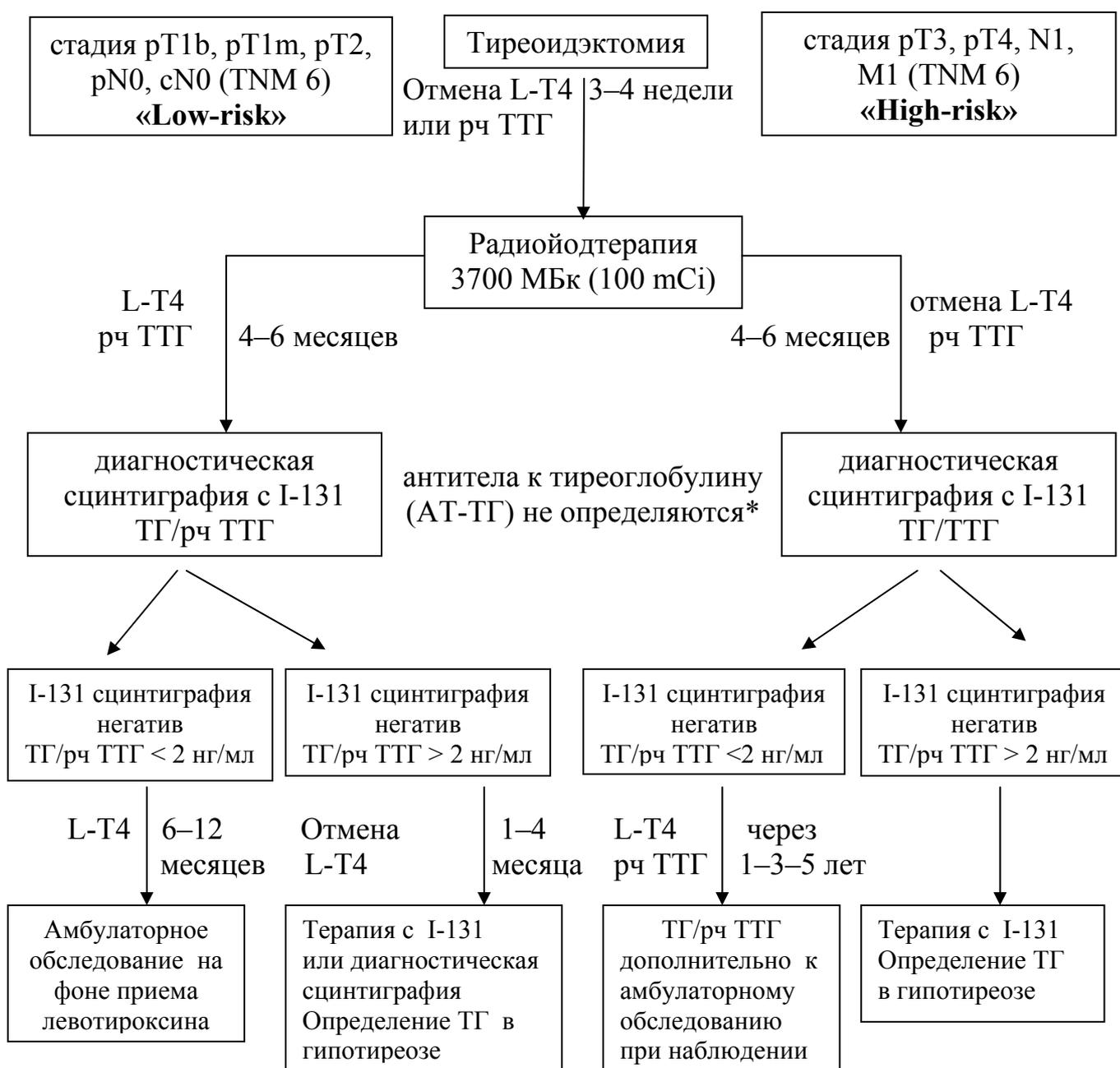
7. В спорных случаях необходимо выполнить **пробу на всасывание тироксина**: у пациента производится забор крови натощак, а затем через 1 и 3 ч после орального приема стандартной дозы L-T4 (назначенной данному пациенту). Во всех порциях крови (в сыворотке) определяется уровень

общего и свободного Т4. Повышение содержания Т4 и свТ4 на 20–40% по сравнению с исходным демонстрирует нормальную абсорбцию препарата.

8. Если все проведенные мероприятия не дают положительного результата, то **необходимо исключить рецепторную недостаточность**. Проводится тест на максимальное связывание меченного <sup>125</sup>I-Т3 с лимфоцитами, выделенными из крови пациента («Способ оценки эффективности тироксинотерапии у пациентов с первичным гипотиреозом», вид патентной защиты — Заявка № а20080138 от 08.02.08).

9. Повышение дозы L-Т4 более 4 мкг/кг массы тела нецелесообразно и приводит к побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы.

### Рабочий алгоритм лечения и наблюдения пациентов с дифференцированными формами рака щитовидной железы



АНКЕТА  
Сведения для коррекции тироксинотерапии

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_ Отчество \_\_\_\_\_

Масса тела \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_

Для женщин отметить беременность (подчеркнуть, указать срок \_\_\_\_\_ )

***Принимаете ли Вы в настоящее время следующие препараты:***

*(нужное подчеркнуть)*

1. Тироксин в дозе \_\_\_\_\_ (натошак за 30 мин до завтрака, одновременно с приемом пищи, после еды, по-разному), препарат: «L-тироксин» (безлактозный), Эутирокс, левотирокс (Беларусь), другие \_\_\_\_\_.

2. Кальций (одновременно с тироксином или отдельно – утром, днем, вечером).

3. Гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды), половые гормоны (эстрогены, андрогены), контрацептивы.

4. Дофаминэргические препараты (допамин, добутамин и др.).

5. Контрастные и йодсодержащие средства (амиодарон, иопановая кислота, иопадат).

6. Цитокины (интерфероны, интерлейкины).

7. Антибиотики (рифампицин и др.).

8. Нестероидные противовоспалительные средства (ортофен, вольтарен, диклофенак, нимесил и др.), салицилаты.

9. Сульфат железа, гидрохлорид или диоксид алюминия, холестирамин, колестипол, препараты сои.

10. Барбитураты (фенобарбитал или др.), метадон, героин, клофибрат, 5-фторурацил, перфеназин, тамоксифен, фенитоин.

11. Принимаете ли Вы препараты, содержащие пищевые волокна (клетчатку), либо адсорбенты?

12. Употребляете ли Вы преимущественно растительную пищу с большим содержанием пищевых волокон?